



TITLE:

前立腺癌内分泌療法無効(P)例と再燃例に対する化学療法の効果

AUTHOR(S):

秋元, 晋; 赤倉, 功一郎; 正井, 基之; 島崎, 淳

CITATION:

秋元, 晋 ...[et al]. 前立腺癌内分泌療法無効(P)例と再燃例に対する化学療法の効果. 泌尿器科紀要 1991, 37(1): 31-37

ISSUE DATE:

1991-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/117092>

RIGHT:

前立腺癌内分泌療法無効例と再燃例に対する化学療法の効果

千葉大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 島崎 淳教授)

秋元 晋, 赤倉功一郎, 正井 基之, 島崎 淳

RESPONSE TO CHEMOTHERAPY IN ENDOCRINE
THERAPY-RELAPSED AND -RESISTANT PROSTATE CANCERSusumu Akimoto, Koichiro Akakura, Motoyuki Masai
and Jun Shimazaki

From the Department of Urology, School of Medicine, Chiba University

Effects of chemotherapy to endocrine therapy (castration with estrogen/antiandrogen)-relapsed (24 cases) or endocrine therapy-resistant (14 cases) prostate cancer were compared. Pretreatment clinical stages in these groups were stage D1 (3 cases) and D2 (35 cases). Regimens of chemotherapy in this study were as follows: cis-platinum (CDDP) (1 case), ifosphamide (3 cases), combination of vincristine, ifosphamide and peplomycin (5 cases), combination of cyclophosphamide, adriamycin (ADM) and CDDP (8 cases) and combination of ifosphamide, ADM and CDDP (21 cases). Response to chemotherapy and subsequent survival in these two groups were examined.

When evaluated at 3 months after the start of the chemotherapy, partial response and stable cases were 50% and 36% in endocrine therapy-relapsed and -resistant groups, respectively. Because the worse performance status contained more cases in the endocrine therapy-resistant group, the response was compared at the same base of performance status, and the response was almost equal in the two groups. Survival in the endocrine therapy-relapsed group was better than that in the therapy-resistant group. When compared at the same base of performance status, the difference in survival time between the two groups was not evident.

In conclusion, the response of chemotherapy was similar between endocrine therapy-relapsed and -resistant patients, and performance status was a main factor influencing the prognosis of endocrine therapy-refractory prostate cancer.

(Acta Urol. Jpn. 37: 31-37, 1991)

Key words: Prostate cancer, Chemotherapy, Endocrine therapy-relapsed, Endocrine therapy-resistant, Performance status

緒 言

前立腺癌病期 D2 における主要な治療は、内分泌療法であり、80%以上が同療法に反応し制癌される¹⁾。反応をみない抵抗癌は化学療法の適応となるが、その予後は一般に悪く大部分は1年前後で死亡するといわれる²⁾。内分泌療法に制癌されたものも、5年以内に約半数が再燃し³⁾化学療法が用いられる。しかし、その予後は再燃後1~2年といわれている⁴⁾。これより最初より無効のものと、再燃癌とは、同じ化学療法を受けても、予後に差があるごとくみえるが、これについての検討はほとんどみられない。

今回、千葉大学における内分泌療法無効および再燃癌に対して行った、化学療法の効果につき比較した。

対象および方法

初回治療として内分泌療法を行い、治療後6カ月の National Prostatic Cancer Project (NPCP)⁵⁾ 判定にて partial response (PR) であり、その後再燃し化学療法を施行した24例(再燃群)および objectively progression (P) であり、化学療法を施行した14例(無効群)を比較した。なお、前者で、complete response (CR) はみられなかった。これらの初診時病期は D1 3例、D2 35例である。初回化学療法は1980年から1989年までの間に行った。他院にて既に内分泌療法が施行され効果が判定不能のものや、放射線療法と内分泌療法との併用例は除外した。初回治療としての内分泌療法の内訳は、去勢+エストロゲン⁶⁾

Table 1. Regimens of initial chemotherapy

	CDDP 20mg×5	Ifosfamide 2g×5	Vincristine 1mg×2 Ifosfamide 30-50mg/kg×3 Peplomycin 5mg×6	Cyclophosphamide 100mg×5 Adriamycin 30mg CDDP 50mg	Ifosfamide 2g×3 Adriamycin 30mg CDDP 50mg
relapsed ^a (24)	1 ^b	2	3 ^c	6 ^{d, e, g}	12 ^{f, h}
resistant (14)	0	1	2	2	9

a : endocrine therapy-relapsed, or -resistant

b : followed by 3 courses of Ifosfamide therapy.

c : including 1 case followed by 5 courses of CAP therapy.

d : including 1 case followed by 2 courses of IAP therapy.

e : including 1 case treated with CA therapy because of renal dysfunction.

f : including 1 case treated with IA therapy because of hardness of hearing.

g : including each 1 case treated with therapy which omitted ADM

h : because of cardiovascular disease

27例, 去勢+酢酸クロルマジノン7例, LH-RH アナログ (ブセリン) 3例, 去勢+アナンドロン1例である。低分化腺癌または R1881 結合蛋白⁷陰性の8例は, 内分泌療法と共にフトラフル 600 mg/日を化学療法開始時まで施行した。再燃は, 局所増悪や新転移病変の出現もしくは, 自覚症状の出現, 増悪とマーカー等の総合判定で判定した。LH-RH アナログ施行後無効もしくは再燃した例は全例去勢を含む強力な内分泌療法を追加し, 内分泌療法抵抗性を確かめた。また19例に初回治療無効および再燃後燐酸エストラスチン投与を数カ月行い, これにも抵抗性であることを確認し, 化学療法に移った。

化学療法の近接効果は, 赤座⁸⁾の效果判定基準によった。初回化学療法を Table 1 に示す。初回化学療法後薬剤を変更したときは, クール数の多い方に分類した。

宿主側因子として, 化学療法開始時の年齢, performance status (PS), ヘモグロビン, GPT, クレアチニンを測定した。PS は小山・斉藤⁹⁾の5段階分類をとり, 臨床検査での正常限界値は, ヘモグロビン 11 g/dl, GPT 40 mu/ml, クレアチニン 1.5 mg/dl とした。腫瘍側因子として, 原発巣の初診時の組織学的分化度を, 前立腺癌取扱規約⁹⁾にて分類した。化学療法開始時の前立腺性酸性ホスファターゼ (PAP) をRIA法 (栄研キット) により正常上限を 3 ng/ml とし測定した。転移骨数を骨X線または骨シンチグラフィにて計測した。骨盤全体に転移を認めた場合は, 腸骨(2)+恥骨(2)+坐骨(2)+仙骨(1)=7とし, 椎体骨はそれぞれ1個として算出した¹⁰⁾。

群内の分布を Mean±SD で示し, 2群間の有意差の検定は, t検定, χ^2 検定を用いた。生存率は Kap-

lan-Meier 法にて算出し, 有意差の検定は, generalized Wilcoxon 法によった。

結 果

1. 背景因子

宿主側因子 PS は, 再燃群では PS0, 4例, PS1, 8例, PS2, 6例, PS3, 6例であり, 無効群では, PS1, 1例, PS2, 7例, PS3, 6例であった。したがって, 無効群は再燃群とくらべて悪い PS が含まれていた。Hb は 11 g/dl 未満のものが, 無効群により多くみられた。年齢, GPT, Cr には両群間に差を認めなかった (Table 2)。以上より, 化学療法開始時は, 無効群は再燃群よりも, 全身状態の不良な例が多く含まれているとみなされた。

腫瘍側因子 組織学的分化度は, 不明の各群1例ずつを除いて, 低分化腺癌の占める割合は両群間で差をみなかった。PAP 値の高低, 転移骨数の多少および局所増悪の有無の3項目も, 両群間に差を認めなかった。

2. 化学療法の近接効果

化学療法による効果判定を, 各クールごとのものとして比較した。複数回施行している場合には, 最も良いものを1症例1効果として選んで Table 3 に示した。各項目ごとの効果をみると, 前立腺では PR は少なく, ほとんどが Stable であった。骨転移巣は, 無効群に PD が多い傾向にあった。PAP では, CR は再燃群にのみ認められた。総合評価では, PR+Stable が再燃群にやや多い傾向をみた。PS および癌性疼痛, 排尿困難の2つの自覚症状について調べた。化学療法開始時, 癌性疼痛を認めないもの10例, 排尿困難のないもの15例, TUR や尿路変更がなされ, 評価不能のもの8例はそれぞれ除外した。いずれの項も,

不変が最も多く、両群間に PS, 自覚症状の改善については差を認めなかった (Table 4).

総合評価にて, PR+Stable が再燃群に多い傾向をみたので, PS2 と 3 の症例のみに限定し, 総合評価を比較した. PR+Stable の占める割合は, 再燃群, 無効群ともほぼ同じとなった. また, PS0 と 1 の群と PS2 と 3 の群に分け, PS の大小による総合評価を行うと PS0 と 1 の群に, PR+Stable が多い傾向をみた (Table 5).

3. 化学療法の遠隔成績

再燃群と無効群の化学療法開始からの予後を比較した結果, 再燃群が良い生存を示した (Fig. 1). 死亡例の生存期間は, 再燃群, 無効群それぞれ 15 ± 8 カ月 (19例), 8 ± 5 カ月 (12例) であり, 有意差を認めた.

背景因子として, PS が両群に差をみたので再燃群を PS の良いもの (PS0, 1), 悪いもの (2, 3) に分けて検討すると, PS0 と 1 は PS2 と 3 のものよりも生存期間が長かった (Fig. 2). PS2 と 3 のものに限定し, 再燃群と無効群の予後をみると, 両群に差をみなかった (Fig. 2). 以上より, 再燃群と無効群との間に

Table 2. Patients and tumor characteristics

	relapsed	resistant	
Age (Mean \pm SD)	73.2 \pm 6.5 (24)	70.4 \pm 0.6 (14)	N.S.
PS (Mean \pm SD)	1.6 \pm 1.1 (24)	2.4 \pm 0.6 (14)	p < 0.05
Hb (11g/dl >)	4/23	8/13	p < 0.05
GPT (40U <)	1/24	0/14	N.S.
Cr (1.5mg/dl <)	1/24	1/14	N.S.
histological grade			
(before endocrine therapy)			
well	0/23	1/13	
moderately	12/23	3/13	N.S.
poorly	11/23	9/13	
PAP			
6ng/ml <	15/24	11/14	
6ng/ml ~ Normal	1/24		N.S.
Normal	8/24	3/14	
No. of metastatic bone			
0 ~ 4	7/24	4/14	
5 ~ 9	4/24	4/14	N.S.
10 ~	13/24	6/14	
local regrowth	14/24	7/14	N.S.

Table 3. Response judged by criteria described by Akaza et al.⁸⁾

		Primary	bone	others	PAP	overall response	
relapsed	CR	0	0		2	0] 4 %
	PR	3	0		1	1	
	Stable	21	16		3	11	
	PD	0	4	1	10	12	
resistant	CR	0	0		0	0] 0 %
	PR	1	0		1	0	
	Stable	9	7		3	5	
	PD	1	4		9	9	

CR : Complete Response
PR : Partial Response
PD : Progressive Disease

Table 4. Changes of performance status (PS), pain and dysuria

		(%)	
		relapsed	resistant
PS	improve	8	21
	no change	67	50
	worse	25	29
pain	improve	19	27
	no change	43	36
	worse	38	37
dysuria	improve	10	0
	no change	60	75
	worse	30	25

Table 5. Performance status and response of chemotherapy

		P S 2, 3		P S	
		relapsed	resistant	0, 1	2, 3
PR	0	0	1] (54 %)	
Stable	5	5	6		10 (40 %)
PD	7	8	6		15

化学療法の遠隔成績に差をみたのは, PS の相異によるものであり, 再燃群と無効群との間の化学療法の反

応性は, 近接効果の結果と併わせると, 同等であると推測された.

再燃群において, 化学療法の種類別の予後をみた.

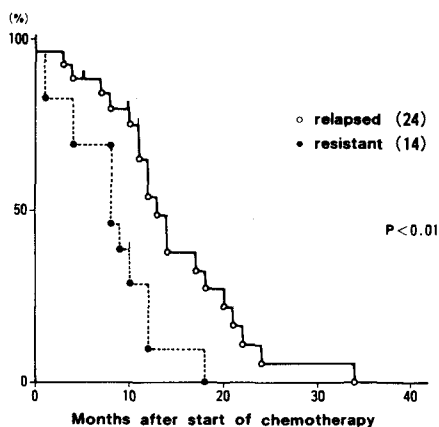


Fig. 1. Survival after start of chemotherapy to endocrine therapy-relapsed and -resistant groups

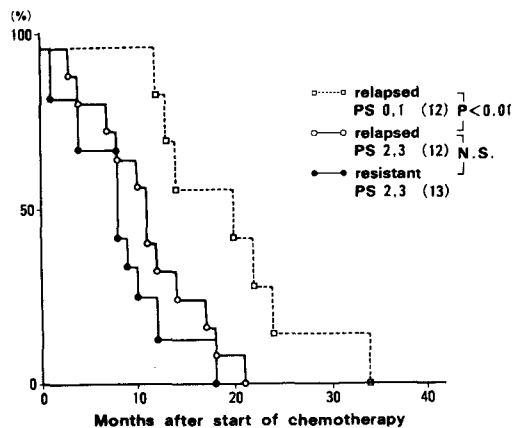


Fig. 2. Survival after start of chemotherapy as a function of performance status

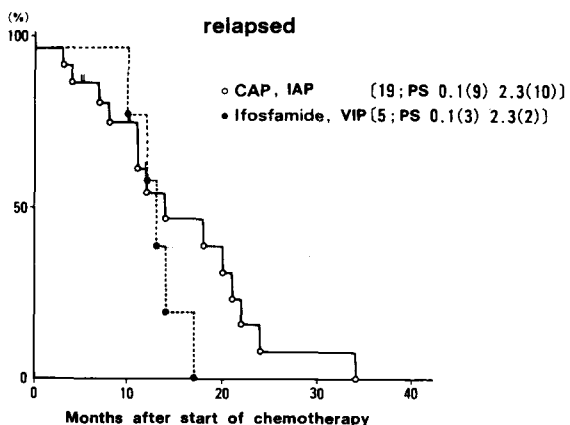


Fig. 3. Effects of different types of chemotherapy on survival of endocrine therapy-relapsed patients

Table 6. Relationship between performance status and numbers of chemotherapy

	relapsed	resistant
PS		
0, 1	* 3.7 ± 2.3 (12)	6 (1)
2, 3	2.8 ± 1.5 (12)	* 1.8 ± 1.2 (13)
* p < 0.05		
Mean ± SD		

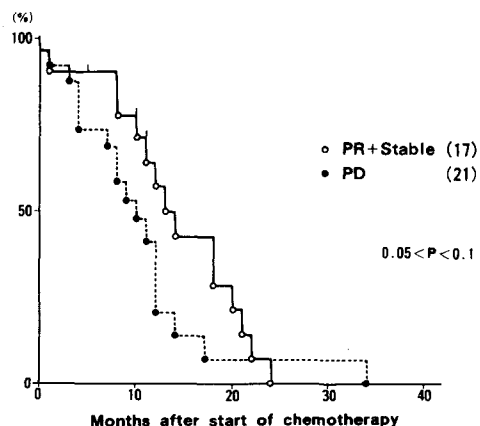


Fig. 4. Influence of chemotherapeutic effect on survival

cyclophosphamide (CPM), adriamycin (ADM), CDDP 併用療法 (CAP) あるいは, ifosfamide, ADM, CDDP 併用療法 (IAP) を行った19例(vincristine, ifosfamide, peplomycin (Pep) 併用療法 (VIP) 後に, CAP 療法を行った1例を含む) と ifosfamide あるいは VIP 療法を実施した5例 (CDDP 療法後, ifosfamide 療法を行った1例を含む) の予後には差をみなかったが, 長期生存例は CAP あるいは IAP 療法施行群に多かった (Fig. 3).

PS と化学療法の施行回数を再燃群, 無効群別に調べた. 無効群で PS0 と1のものは1例のため除外すると, 再燃群, PS0 と1のもの, 再燃群, PS2 と3のもの, 無効群, PS2 と3の順に, 施行回数は少なかった. すなわち, PS の悪いものは, 化学療法が少ししか施行できなかった (Table 6).

近接効果の良好な PR+Stable と, 不良な PD との遠隔成績をみた. PR+Stable は PD のものより, 予後が良い傾向をみた (Fig. 4). これより, 近接効果は, 予後をよく反映することがわかった.

考 察

前立腺癌に対する化学療法の検討は、1973年にNPCP¹¹⁾により系統的臨床試験が開始されてからである。現在まで多くの報告がなされてきたが、内分泌療法無効あるいは再燃癌に対する化学療法の反応性は悪く、無作為試験の評価可能例の集計では、CR+PRの合計は4.5%であり、Stableは20%であったという¹²⁾。対照試験では、多剤併用化学療法の単独以上の有用性は未だ認められてはいないが¹³⁾、本邦においても、種々の薬剤を用いての併用化学療法の報告は、1980年以降多くなされてきた。化学療法の効果が低率である理由として、1)すでに初回全身治療法に失敗していること。2)ほとんどの前立腺癌は、growth fractionが5%未満であり¹²⁾、そのために抗癌剤が主として作用する分裂期にある細胞が少ないこと。また、倍加時間が長いことのために(腫瘍の増殖が遅いために)、化学療法の短期間における評価が困難であること。3)ホルモン抵抗性となった時点では、すでに腫瘍容積が大きなものとなっていること¹²⁾などが考えられている。

化学療法の反応性の判定の問題点として、Stableに対する評価の混乱がある。Stableを、癌の増悪を抑えているとして効果を認める報告⁴⁾と、前立腺癌の多くは増殖が遅いために、判定期間中には増悪が認められないだけで、化学療法の効果のためではないとするもの¹⁴⁾もある。

千葉大学における内分泌療法無効および再燃癌に対する化学療法は、CDDP単独療法、ついでifosphamide単独療法¹⁵⁾、VIP療法¹⁶⁾、CAP療法¹⁷⁾、現在ではIAP療法と変化してきた。NPCPによる近接効果でPR+Stableは、ifosphamide療法では40~45%^{15,16)}、VIP療法では45%¹⁶⁾、CAP療法では58%¹⁷⁾であった。VIP療法の他報告での成績は¹⁸⁻²⁰⁾33~70%、CAPもしくはIAP療法では、62~68%^{21,22)}と千葉大学における成績と大差ないようである。他の薬剤を用いた多剤併用療法の報告はCDDP ADM, 5-FU併用²³⁾、CDDP, CPM, Pep併用²⁴⁾、CDDP, ifosphamide, 5-FU併用²⁵⁾、ADM, mitomycin C, 5-FU併用とVIPとの交替療法²⁰⁾などがありPR+Stableは29~80%と、若干の治療成績の優劣がある。

内分泌療法無効例と再燃例に対する化学療法の反応性の相異を論じた報告は少ない。古武ら²⁶⁾は、内分泌療法無効例は再燃例よりも近接効果は良好であり、両群に対する化学療法の効果の差を示唆している。今回の検討では逆に、再燃群の予後は無効群よりも良好で

あったが、PSをそろえるとこの差がなくなった。内分泌療法に対する反応性が大きく異なるこれらの両群は、化学療法を実施する際にはいずれの群においても、内分泌療法無反応性癌細胞集団は、ほぼ同程度に大きな容積となっているため、これらの担癌生体に対する化学療法の効果は同等であったと考えられる。Eisenberger¹³⁾は、前治療の内容、PSおよび癌の進展度が化学療法の最も大きな予後因子と述べているが、PSの悪化は癌の進展度をよく反映すると考えられ、化学療法実施の際のPSの重要性を再認識した。再燃群の中で、PSの良いものの予後はPSの悪いものよりも良好であったことから、再燃後早い時期に、すなわちPSの良い時より強力な多剤併用化学療法を行うべきと考えている。

再燃および無効群に対する化学療法が予後を延長するかについては、意見が分かれている。井坂ら²⁷⁾は、新臨床効果判定基準⁸⁾にてPRとStableは、平均生存期間がそれぞれ21と19カ月であり、その後PDとなった生存期間8~9カ月より長いとしている。PDの期間は、従来の再燃癌の予後が10カ月²⁸⁾であり、これと変わらないので化学療法の効果持続は生存期間の延長となるとみなされるとしている。しかし、化学療法は予後を延長しないとする報告²⁹⁾もある。今回の検討においては、PR+Stable例の化学療法開始から死亡までの期間は15±7カ月であり、従来の再燃癌の予後より若干良い。しかし、再燃群、無効群死亡全例では、12±7カ月であり大差ない成績であった。滝川ら²²⁾もPR+Stableの予後は、9±5カ月と不良であることを報告しており、高齢者で、腫瘍容積の大きな既治療例への化学療法は困難であり、生存期間の延長に結びつきにくいと考える。

結 語

内分泌療法反応(PR)後再燃した群と、内分泌療法無効(P)の群に対する化学療法の効果を比較検討し、以下の結果を得た。

1. 近接効果は、再燃群により多く治療効果の良いのを含み、その結果再燃群の方が予後は良好であった。
2. 両群間にPSや貧血に差をみたので、PSを2と3として両者を比較したところ、両群間の近接効果と予後に差をみなかった。
3. 以上より、内分泌療法再燃群と無効群の化学療法に対する反応性は同等であり、両群とも予後はPSに影響されると考えられた。

文 献

- 1) Catalona WJ and Scott WW: Carcinoma of the prostate. In: Campbell Urology, 5th ed. Edited by Walsh PC, Gittes RF, Perlmutter AD, et al. pp. 1504-1514, Saunders Co, Philadelphia, 1986
- 2) Labrie F, Dupont A, Giguere M, et al.: Important prognostic value of standardized objective criteria of response in stage D2 prostatic carcinoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* **24**: 1869-1878, 1988
- 3) 島崎 淳, 布施秀樹, 秋元 晋, ほか: ホルモン依存性の基礎的, 臨床的検討. 癌と化療. **15**: PART II, 909-916, 1988
- 4) Slack NH, Brady MF, Murphy GP and investigators in the National Prostatic Cancer Project: A reexamination of the stable category for evaluating response in patients with advanced prostate cancer. *Cancer* **54**: 563-574, 1984
- 5) Murphy GP, Slack NH and participants in the National Prostatic Cancer Project treatment protocols. In: Controlled clinical trials in urologic oncology. Edited by Denis Murphy GP, Prout GR, et al. pp. 119-133, Raven Press, New York, 1984
- 6) 秋元 晋, 赤倉功一郎, 布施秀樹, ほか: Stage D2 前立腺癌の内分泌療法. 日泌尿会誌 **79**: 1-10, 1988
- 7) Yamaguchi K, Sumiya H, Fuse H, et al.: Androphilic protein studied histochemically in stage D2 prostatic cancer. *Cancer* **61**: 1425-1429, 1988
- 8) 赤座英之, 宇佐美道之, 古武敏彦, ほか: 前立腺癌の薬物療法における臨床効果判定基準について. 泌尿紀要 **33**: 894-904, 1987
- 9) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 前立腺癌の組織学的分類. 前立腺癌取扱規約. 第1版, 東京, 1985
- 10) 正井基之, 秋元 晋, 井坂茂夫, ほか: Stage D2 前立腺癌の長期生存例の予後因子の検討. 泌尿紀要 **36**: 667-671, 1990
- 11) Scott WW, Johnson DE, Schmidt JE, et al.: Chemotherapy of advanced prostate carcinoma with cyclophosphamide or 5-fluorouracil: results of first national randomized study. *J Urol* **114**: 909-911, 1975
- 12) Gibbons RP: Prostate cancer. Chemotherapy. *Cancer* **60**: 586-588, 1987
- 13) Eisenberger M: Chemotherapy for prostate cancer. *World J Urol* **8**: 80-46, 1990
- 14) Eisenberger MA, Bezerdjian L and Kalash S: A critical assessment of the role of chemotherapy for endocrine resistant prostatic carcinoma. *Urol Clin North Am* **14**: 695-706, 1987
- 15) 安藤 研, 丸岡正幸, 原 繁, ほか: 前立腺癌再燃例に対する Ifosphamide 療法. 西日泌尿 **43**: 1299-1303, 1981
- 16) 布施秀樹, 安藤 研, 原 繁, ほか: 前立腺癌の再燃と再燃癌に対する化学療法. 泌尿紀要 **31**: 281-287, 1985
- 17) 布施秀樹, 座間秀一, 秋元 晋, ほか: 前立腺癌再燃例に対する cyclophosphamide, adriamycin, cis-platinum 併用療法. 西日泌尿 **48**: 1553-1556, 1986
- 18) 吉本 純, 那須保友, 赤木隆文, ほか: 進行 Stage D 前立腺癌に対する Vincristine, Ifosphamide, Peplomycin 併用療法. 日泌尿会誌 **76**: 1-9, 1985
- 19) 温井雅紀, 中尾昌宏, 中川修一, ほか: ホルモン不応性前立腺癌に対する IFM 療法および VIP 療法. 泌尿紀要 **35**: 415-420, 1986
- 20) 吉本 純: Stage D2 前立腺癌の化学療法. 西日泌尿 **51**: 445-448, 1989
- 21) Drelichman A, Oldford J and Al-Sarraf M: Evaluation of cyclophosphamide, adriamycin, and cis-platinum (CAP) in patients with disseminated prostatic carcinoma. A phase II study. *Am J Clin Oncol* **8**: 255-259, 1985
- 22) 滝川 浩, 香川 征, 淡河洋一, ほか: 再燃・ホルモン抵抗性前立腺癌に対する cyclophosphamide, adriamycin, cis-platinum 併用療法. 西日泌尿 **51**: 1505-1509, 1989
- 23) Droz J-PE, Fargeot P, Laplaige P, et al.: Phase II trial of the association of doxorubicin, 5-FU and cis platinum in hormonally unresponsive metastatic carcinoma of the prostate. In: Prostate Cancer, Part B: Imaging techniques, radiotherapy, chemotherapy, and management issues. Edited by Murphy GP, Khoury S, Küss R, et al. pp. 235-242, Alan R Liss, New York, 1987
- 24) 水谷雅巳, 石部知行, 相模浩二, ほか: 再燃性前立腺癌に対する Cis-dichlorodiammine Platinum, Cyclophosphamide と Peplomycin の併用効果. 西日泌尿 **50**: 1259-1263, 1988
- 25) 竹内信一, 福井 巖, 東 四雄, ほか: Stage D2 前立腺癌に対する Ifosphamide, 5-Fluorouracil, Cisplatin 併用化学療法. 泌尿紀要 **35**: 1513-1517, 1989
- 26) 古武敏彦, 宇佐美道之: 再燃癌に対する化学療法. 前立腺癌の基礎と臨床. 診療マニユアル. 前立腺研究財団編. pp. 212-219, 金原出版, 東京, 1988
- 27) 井坂茂夫, 布施秀樹, 赤座英之, ほか: 再発前立腺癌の新臨床効果判定基準による化学療法の評価. 泌尿紀要 **33**: 1389-1395, 1987
- 28) 大塚 薫: 前立腺癌の抗男性ホルモン療法と再燃. 日泌尿会誌 **70**: 1210-1220, 1979

- 29) Tannock IF: Is there evidence that chemotherapy is of benefit to patients with carcinoma of the prostate? J Clin Oncol 3:1013-1021, 1985

(Received on August 16, 1990)
(Accepted on October 12, 1990)
(迅速掲載)